

Prise en charge des candidémies

Recommandations IDSA, CID 2009

Clinical Practice Guidelines for the Management
of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious
Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹
John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁶ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁹
Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

Dr J. PERNY

Réanimation Médicale - Hôpital Brabois

GENERALITES

Epidémiologie

- ▶ 4^{ème} cause de septicémie nosocomiale aux USA
- ▶ 7^{ème} en Europe
- ▶ Incidence moyenne variable : 2,1 à 38,2 /1000 admissions de réanimation

- ▶ Morbi-mortalité et cout élevés
 - Facteur indépendant de mortalité
 - Mortalité attribuable jusqu'à 40-50%
 - Durée de séjour : +7 à 17 jours
 - Surcout : 39000 \$

• *Falagas ME et al. Eur J Clin Microbiol Infec Dis 2006*

• *Leleu et al. J. Crit care 2002*

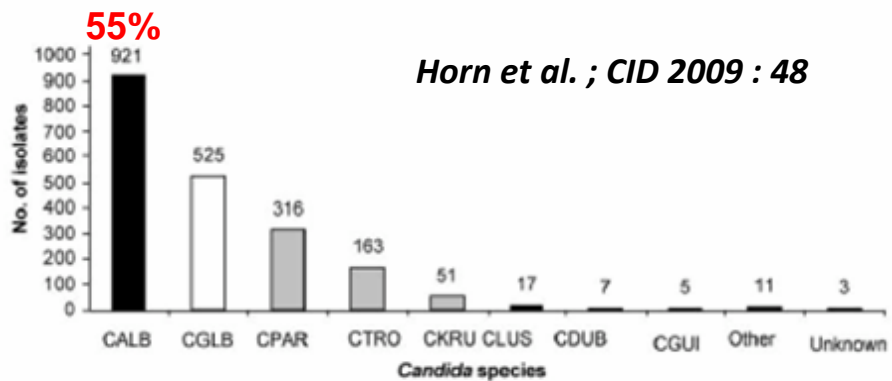
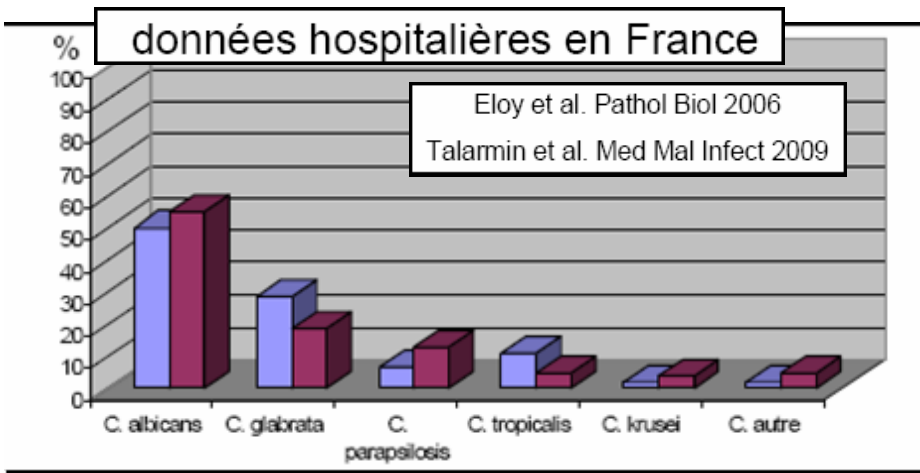
• *Bougnoux et al. Intensive Care med 2008*

Facteurs De Risque

- Antibiothérapie
 - large spectre
 - Active sur les anaérobies
 - Présence d'un cathéter veineux central
 - Nutrition parentérale
 - Chirurgie récente
 - Colonisation à candida
 - Insuffisance rénale
 - Epuration extra-rénale
- Neutropénie
 - Traitements immunosuppresseurs
 - chimiothérapie,
 - glucocorticoïdes,
 - traitements immunomodulateurs
 - Age
 - Durée de séjour en réa
 - Score de gravité élevé
 - Ventilation mécanique

Espèce en cause

- ▶ *Candida albicans*
 - environ 50% des candidémies



Species	Distribution
<i>Candida albicans</i>	174 (57%)
<i>Candida glabrata</i>	51 (17%)
<i>Candida parapsilosis</i>	23 (7.5%)
<i>Candida krusei</i>	16 (5.2%)
<i>Candida tropicalis</i>	15 (4.9%)
<i>Candida kefyr</i>	11 (3.6%)
<i>Candida guilliermondii</i>	5 (1.6%)
<i>Candida lusitanae</i>	2 (0.7%)
Other <i>Candida</i> species	8 (2.6%)
Total	305

Leroy O. Crit Care Med 2009;37;1612

Espèces En Cause

- ▶ Émergence de candidémies à candida « non albicans »
 - C. glabrata, parapsilosis, tropicalis, krusei.. ↔ 30%
 - Chez les patients neutropéniques
 - En réanimation
 - Facteurs prédictifs ; facteurs favorisants??
 - Aucun
 - *Chow et al, Crit Care Med 2008; 36:1993-1998*
 - Traitement par fluconazole
 - Voie veineuse centrale
 - Chirurgie digestive
 - *E. Geoffrey Playford et al. Crit Care Med 2008;36:2034-2039*
 - *Chow et al. CID 2008;46:1206-13*

Candida et antifungiques

Table 3. General patterns of susceptibility of *Candida* species.

Species	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole	Flucytosine	Amphotericin B	Candins
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S	S
<i>Candida parapsilosis</i>	S	S	S	S	S	S	S to R ^a
<i>Candida glabrata</i>	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S-DD to R	S	S to I	S
<i>Candida krusei</i>	R	S-DD to R	S	S	I to R	S to I	S
<i>Candida lusitanae</i>	S	S	S	S	S	S to R	S

NOTE. I, intermediately susceptible; R, resistant; S, susceptible; S-DD: susceptible dose-dependent.

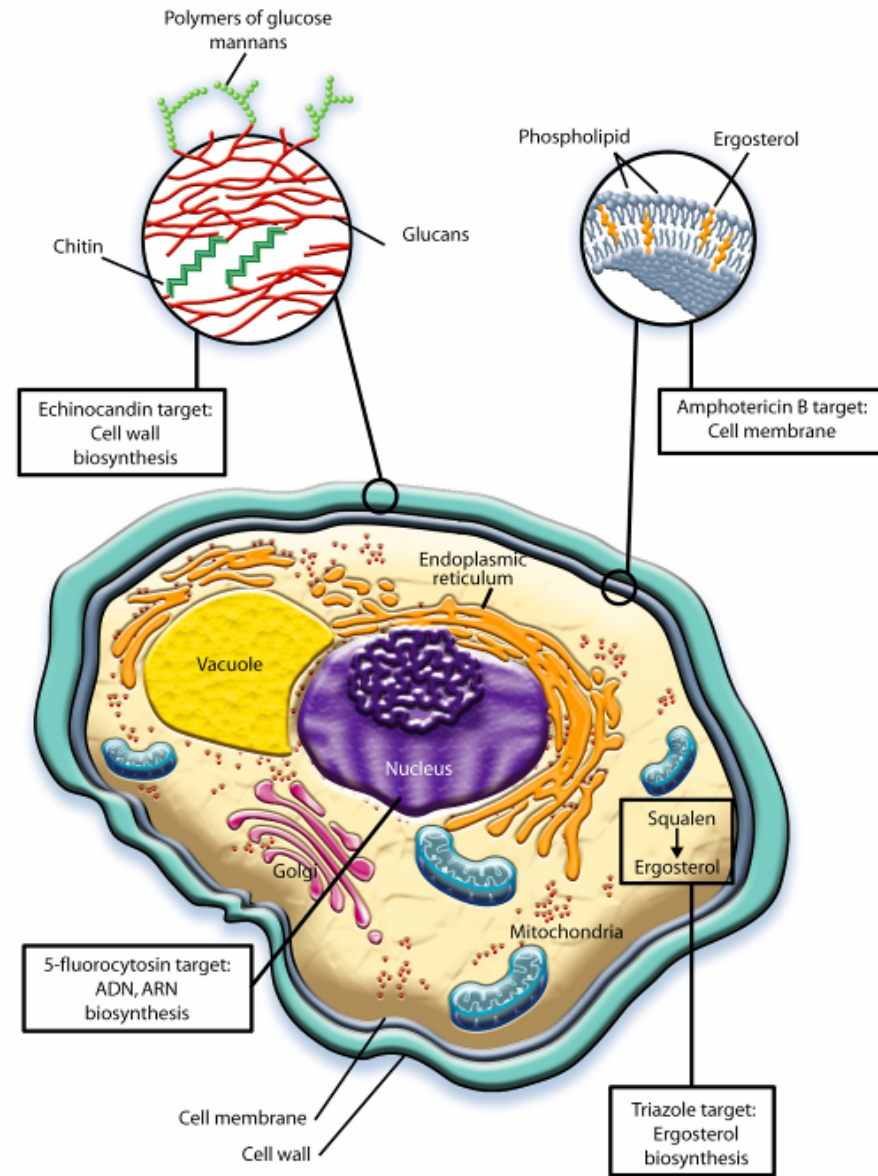
^a Echinocandin resistance among *C. parapsilosis* isolates is uncommon.

Place des nouveaux antifongiques

- ▶ Ampho B et dérivés
- ▶ Fluconazole
- ▶ Caspofungine

vs

- ▶ Nouvelles candines
 - Anidulafungine
 - micafungine
- ▶ Azolés (voriconazole)



Recommandations américaines

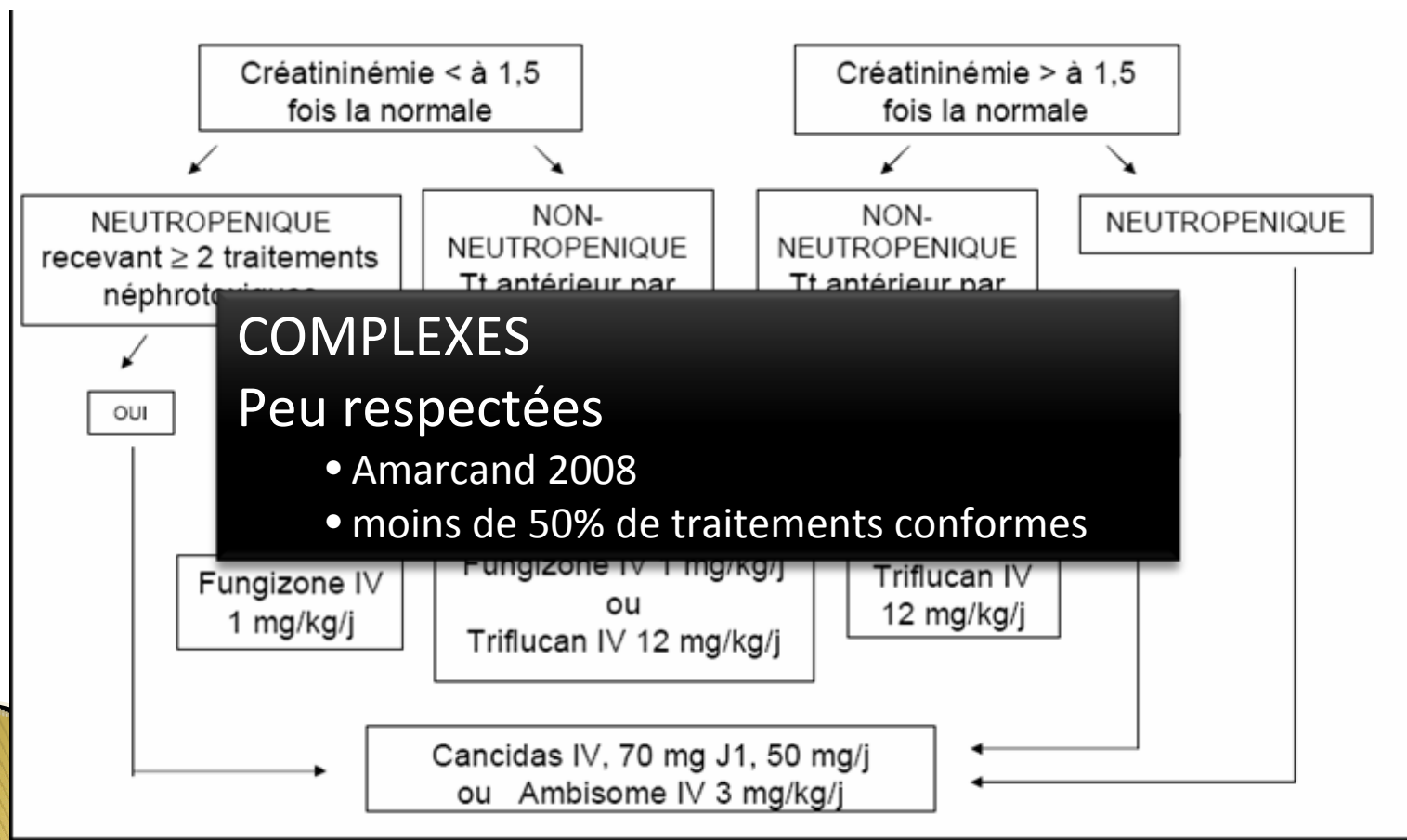
- ▶ IDSA 2004 :
 - Neutropénie
 - Ampho B ; L-ampho B ; caspofungine ; fluconazole

Condition	Therapy	
	Primary	Alternative
Candidemia		
Nonneutropenic adults	AmB 0.6–1.0 mg/kg per day iv; or Flu 400–800 mg/day iv or po; or Casp ^a	AmB 0.7 mg/kg per day plus Flu 800 mg/day for 4–7 day, then Flu 800 mg/day
Children	AmB 0.6–1.0 mg/kg per day iv; or Flu 6 mg/kg q12 h iv or po	Casp
Neonates	AmB 0.6–1.0 mg/kg per day iv; or Flu 5–12 mg/kg per day iv	Casp
Neutropenia	AmB 0.7–1.0 mg/kg per day iv; or LFAmB 3.0–6.0 mg/kg per day; or Casp	Flu 6–12 mg/kg per day iv or po

Recommandations françaises

► SFAR 2004 :

- neutropénie, fonction rénale, exposition azolé, néphrotoxiques
- Ampho B ; L-ampho B ; caspofungine ; fluconazole

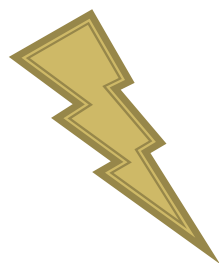


Nouvelles recommandations IDSA

Clinical Practice Guidelines for the Management
of Candidiasis: 2009 Update by the Infectious
Diseases Society of America

Peter G. Pappas,¹ Carol A. Kauffman,² David Andes,⁴ Daniel K. Benjamin, Jr.,⁵ Thierry F. Calandra,¹¹
John E. Edwards, Jr.,⁶ Scott G. Filler,⁵ John F. Fisher,⁷ Bart-Jan Kullberg,¹² Luis Ostrosky-Zeichner,⁸
Annette C. Reboli,⁹ John H. Rex,¹³ Thomas J. Walsh,¹⁰ and Jack D. Sobel³

- ▶ Constitution d'un panel d'expert
- ▶ Revue et analyse de la littérature parue depuis 2004
- ▶ Élaboration de grades de recommandation



**Neutropénie
État de gravité du patient**

Table 1. Infectious Diseases Society of America–US Public Health Service Grading System for ranking recommendations in clinical guidelines.

Category, grade	Definition
Strength of recommendation	
A	Good evidence to support a recommendation for or against use
B	Moderate evidence to support a recommendation for or against use
C	Poor evidence to support a recommendation
Quality of evidence	
I	Evidence from ≥ 1 properly randomized, controlled trial
II	Evidence from ≥ 1 well-designed clinical trial, without randomization; from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from >1 center); from multiple time-series; or from dramatic results from uncontrolled experiments
III	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

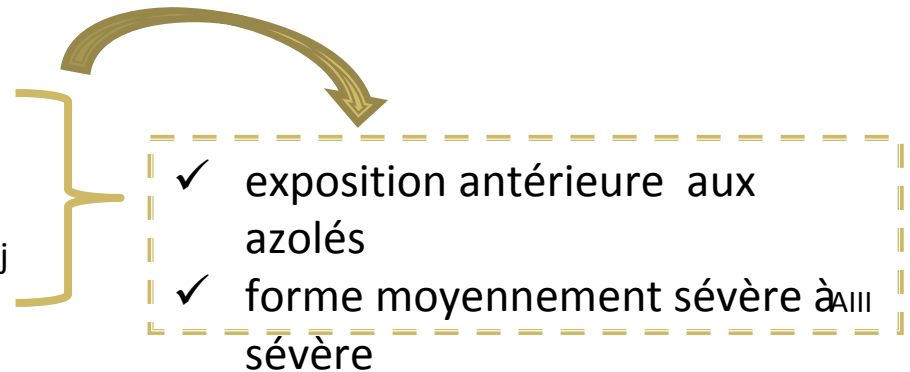
NOTE. Adapted from Canadian Task Force on the Periodic Health Examination [15].

Candidémie avérée

Patient non neutropénique 1/3

▶ EN PREMIERE INTENTION :

- **Fluconazole** (AI) 12 mg/kg puis 6 mg/kg
- **Echinocandine** (AI) :
 - caspofungine 70 mg puis 50 mg
 - Micafungine 100 mg/j
 - Anidulafungine 200 mg puis 100 mg/j



▶ ALTERNATIVE

- **Amphotéricine B ou forme lipidique** (AI) 1mg/kg ou 3-5 mg/kg/j
 - Si intolérance aux autres antifongiques
 - Si autres antifongiques non disponibles



Indications restreintes

Candidémie avérée

Patient non neutropénique 2/3

► APRES IDENTIFICATION DU CANDIDA:

- **DESESCALADE ++**
- **Relais échinocandine pour fluconazole :**
 - **Si souche de candida sensible (AII)**
 - **Si forme peu grave , évolution favorable (AII)**
- *C. glabrata* : Échinocandine (BIII)
 - Poursuite du traitement azolé si sensible (BIII)
 - Relais par azolé si sensible (BIII)
- *C. parapsilosis* : fluconazole (BIII)

⇔ PO

Candidémie avérée

Patient non neutropénique 3/3

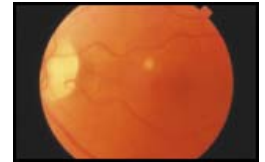
▶ **MESURES ASSOCIEES :**

- **Fond d'œil** systématique la première semaine
- **Retrait des cathéters centraux** : (AII)
 - Systématique
 - dans les 24 heures après le diagnostic
 - Diminution de la durée de candidémie et de la mortalité

Rex RH et al. CID 1995 ; Weinberger et al. J Hosp Infect 2005 ; Liu et al. J infect 2009

▶ **DUREE DE TRAITEMENT :**

- **2 semaines après la négativation des hémocultures**
- en l'absence de localisation lres



Candidémie avérée

Patient neutropénique 1/3

▶ EN PREMIERE INTENTION :

- **Échinocandine** (AII)
 - caspofungine
 - micafungine
- **L-Amphotéricine B** (AII)
- **ALTERNATIVE** : azolé (BIII)
 - Si patient non grave, sans exposition antérieure à un azolé : fluconazole
 - Si couverture antifongique plus large souhaitée : voriconazole

Candidémie avérée

Patient neutropénique 2/3

▶ APRES IDENTIFICATION DU CANDIDA :

◦ DÉESCALADE :

- possible après réception sensibilité
- *C. glabrata* :
 - Échinocandine préférentiellement (BIII)
 - Poursuite du traitement azolé si sensible (BIII) ⇔ PO
- *C. parapsilosis* :
 - Fluconazole ou Amphotéricine B préférentiellement (BIII)
 - poursuite échinocandine si évolution favorable (BIII)
- *C. krusei* :
 - Echinocandine, vorico ou ampho B (BIII)

Candidémie avérée

Patient neutropénique 3/3

- ▶ **Retrait des cathéters centraux à discuter** (BIII)
 - Bénéfice / risque
 - Si candidémie persistante

- ▶ **FO**

- ▶ **DURÉE DE TRAITEMENT :**
 - 2 semaines après négativation des hémocultures
 - En l'absence de localisations secondaires
 - Après correction de la neutropénie (AIII)

Candidose présumée



- ✓ Facteur de risque
- ✓ Fièvre sans cause autre
- ✓ Données microbiologiques (colonisation ; antigénémie candida)

▶ PATIENT NON NEUTROPÉNIQUE

◦ **IDEM CANDIDÉMIE AVÉRÉE** (BIII)

- Fluconazole /Échinocandine (Si patient grave, exposition aux azolés)
- Ampho B/dérivés , si CI aux autres traitements

▶ PATIENT NEUTROPENIQUE :

◦ **Ampho B/dérivés lipidiques, caspofungine** (AI)

◦ Voriconazole ou fluconazole (BI)

- Si patient non grave
- Sauf si prophylaxie par azolé (BII)

CANDIDEMIE

- Hémocultures régulières
- FO dans la semaine

Patient « GRAVE »

Patient peu grave

EXPOSITION AZOLÉ
NEUTROPÉNIE
RISQUE C. Glabrata / Krusei

Echinocandine

EN URGENCE

Fluconazole

- Retrait KT (à discuter si neutropénie)
- 2 semaines après négativation des hémocultures
- +/- résolution neutropénie

1. patient stable + évolution favorable: désescalade pour fluconazole si C. sensible
2. Neutropénie : désescalade à discuter
3. Adaptation au germe :
 - glabrata ⇔ échinocandine
 - Krusei ⇔ vorico ; échinocandine
 - Parapsilosis ⇔ fluconazole

ENDOCARDITE SUR VALVE NATIVE et MECANIQUE

▶ ANTIFONGIQUE :

- **Ampho B/dérivés +/- flucytosine** (BIII)
- Ou autre antifongique à **posologie élevée** : (BIII)
 - Caspofungine (50-150 mg/j) , micafungine (100-150 mg/j) ; anidulafongine (100-200 mg/j)
- Désescalade par fluconazole possible (BIII)
 - Hémocultures stérilisées / Candida Sensible

▶ REMPLACEMENT VALVULAIRE si possible

▶ Durée de traitement :

- 6 s après remplacement valvulaire (au delà si abcès valve, embols)
- A vie si pas de chirurgie ⇔ fluconazole

Conclusions

- ▶ Nouvelles recommandations prenant en compte :
 - Gravité du patient
 - Neutropénie
- ▶ Principe de désescalade par fluconazole
 - Fortement encouragé, surtout si « non-neutropénique »
 - Si évolution favorable
 - Si candida sensible
- ▶ « Abandon » de l'amphotéricine B et dérivés
- ▶ Pas de place pour le voriconazole en 1^{ère} intention
- ▶ Pas de place pour les bi-thérapies
- ▶ Molécules de choix = échinocandine et fluconazole
- ▶ Mesures associées ++
 - Retrait des cathéters
 - Recherche de localisations secondaires (FO)